Zur Kenntnis aromatischer Thioharnstoffe

Jnaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

philosophischen Fakultät der
Friedrich-Wilhelms-Universität

zu Berlin

vorgelegt von

Friedrich Mehler
aus Hannover

BIBLIOTHEEK RIJKS UNIV. LEIDEN

TAG DER PROMOTION: 17. Mai 1920

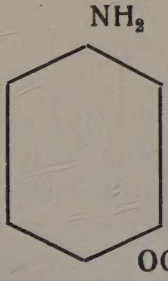
Alfeld 1920
Druck von P. Dobler

1. Referent: Geh. Regierungsrat Prof. **Dr. Beckmann.**
2. Referent: Geh. Regierungsrat Prof. **Dr. Thoms.**
Tag der mündlichen Prüfung: 27. März 1920.

Meinen lieben Eltern
aus Dankbarkeit gewidmet.

Einleitung.

Eingehende physologische Versuche mit Allylverbindungen führten zu der Erkenntnis, dass die in den Verbindungen enthaltene Allylgruppe die Fähigkeit besitzt, das Gewebe des tierischen Organismus zu lockern und in eine leicht resorbierbare Form überzuführen. Man hat versucht, diese Eigenschaft der Allylverbindungen zur Bekämpfung bösartiger Geschwülste nutzbar zu machen. Es war daher zu erwarten, dass man durch Verkettung von Allylgruppen mit desinfizierenden oder anderweitig medizinisch wirksamen Stoffen zu neuen, als Arzneimittel wertvollen Verbindungen gelangen würde. Von hervorragender antipyretischer und antineuralgischer Wirkung hat sich die Gruppe der p-Aminophenolderivate erwiesen. Besonders hat unter ihnen das p-Phenetidin



den Grundstoff zur Herstellung zahlreicher als Arzneimittel verwendeter Substanzen gebildet, von welchen das Acetparaphenetidin unter dem

Namen Phenacetin die gröste Bedeutung erlangte. Bisher nicht dargestellt und untersucht sind Verbindungen, welche das Gefüge des p-Phenetidins mit Allylgruppen verkettet enthalten. Als geeignete Verbindungen, solche Verkettungen zu bewirken, erwiesen sich die Senföle, sowohl das Allyl-Senföl, wie das Phenyl-Senföl. Sie lieferten Thioharnstoffe von gutem Kristallisationsvermögen.

Auf Veranlassung und unter Leitung von Herrn Geheimrat Professor Dr. Thoms habe ich im Pharmazeutischen Institut der Universität Berlin diese Thioharnstoffe dargestellt, durch Eliminierung des Schwefels daraus die Harnstoffe gewonnen, ihr chemisches Verhalten festgestellt und besonders auch untersucht, ob sich aus ihnen die Pseudothioharnstoffe bezw. Pseudoharnstoffe gewinnen lassen. Auch wurde ermittelt, welchen Einfluss Substituenten der Thioharnstoffe auf die Umlagerung ausüben. Hierbei haben sich verschiedene neue Momente ergeben, über welche im Folgenden berichtet werden soll.

Wertvolle Anhaltspunkte für die Inangriffnahme der Arbeit wurden in diesbezüglichen Veröffentlichungen Gabriels und seiner Schüler gefunden. Gabriel stellte aus Bromäthylaminbromhydrat und Rhodankalium einen Bromäthylthioharnstoff dar, einen Körper, der infolge der Leichtbeweglichkeit seines Bromatoms Bromwasserstoff abspaltet und das Bromhydrat einer neuen Base $C_3H_6N_2S$ bildet. Die Konstitution dieser Base ergab sich aus der Umwandlung, die sie bei der Oxydation mit Bromwasser erleidet. Hierbei entsteht die bereits von Salkowski[2] dargestellte Taurokarbaminsäure

$$[C_3H_6N_2S + H_2O + O_3 = NH_2 . CO . NH . CH_2 . CH_2 . SO_3H],$$

welche durch Erhitzen mit Barytwasser in Kohlendioxyd, Ammoniak und Taurin $[NH_2 . CH_2 . CH_2 . SO_3H]$ zerfällt. Auf Grund dieses Zerfalls kommen daher, wie Gabriel annimmt, für den Aethylenpseudothioharnstoff nur die folgenden zwei Konstitutionsformeln in Betracht:

---

1) Ber. 22,1139 [1889].
2) Ber. 6,1192.

I. CH_2-S / CH_2-NH > C:NH und II. CH_2-S / CH_2-N > $C.NH_2$

Diese können sich durch Austritt von Bromwasserstoff aus labilen Formen des Bromäthylthioharnstoffs gebildet haben:

A. $CH_2.BrHS$ / $CH_2.NH$ > C:NH bezw. B. $CH_2.BrHS$ / CH_2-N > $C.NH_2$

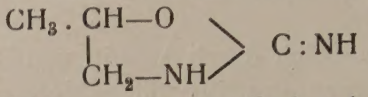
und sind nach der von Hantzsch[3] vorgeschlagenen Nomenklatur als u-Amidothiazolin bezw. u-Amido-c-thiazolin anzusehen. Der Uebergang eines halogenisierten Alkylthioharnstoffs in das Halogenhydrat einer stark alkalisch reagierenden Base ist übrigens bereits von Maly[4] bei der Untersuchung des aus Brom und Allylthioharnstoff erhältlichen Dibromids $C_4H_7N_2SBr_2$ beobachtet worden. Von besonderem Interesse für meine beabsichtigten Untersuchungen waren die Arbeiten Gabriels[5] und seiner Schüler über die Umlagerung von Allylthioharnstoffen in die isomeren Basen durch Behandeln der Allylthioharnstoffe mit rauchender Brom- oder Chlorwasserstoffsäure in einer Druckflasche bei 100°. So gewann Gabriel einen Propylen-pseudo-thioharnstoff CH_3-CH-S / CH_2-NH > C:NH aus Allylthioharnstoff. Der Propylen-pseudo-thioharnstoff lieferte bei der Oxydation eine ß-Methyltaurocarbaminsäure $CH_3.CH(SO_3H).CH_2.NH.CO.NH_2$, aus welcher sich in geeigneter Weise ß-Methyltaurin $CH_3.CH(SO_3H).CH_2.NH_2$ gewinnen liess.

Auch den Allylharnstoff hat Gabriel durch Erhitzen mit rauchender Brom- oder Chlorwasserstoffsäure bei 100°

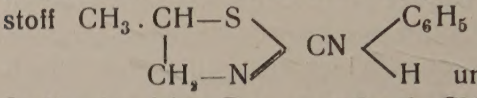
---

3) Anm. 249,0 [Ber. 22 Ref. 17].
4) Zeitschrift für praktische Chemie 1867,42.
5) Ber. 22,2984 [1889].

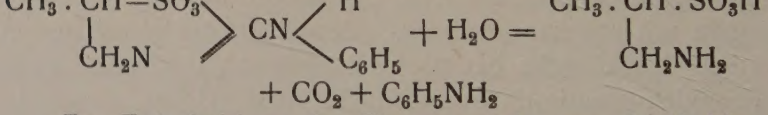
in einer Druckflasche in eine isomere Base umlagern können. Er gibt diesem Produkt die Formel



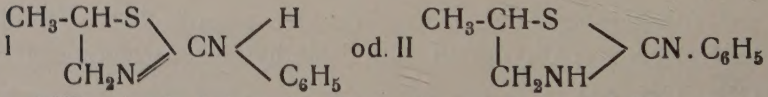
Ueber die Umlagerung aromatisch substituierter Thioharnsttoffe hat dann auf Veranlassung Gabriels B. Prager[6] gearbeitet Er lagerte den bereits von Zinin[7] dargestellten s-Allylphenylthioharnstoff mit Salzsäure in einer Druckflasche bei 100° zu n-Phenylpropylen-pseudo-thioharnstoff



um. Die Oxydation des Stoffes bewirkte Prager durch Chlor nach der Methode von Andreasch[8] mit chlorsaurem Kali und Salzsäure. Es entstand dabei ein n-Phenyl-ß-methyltaurocarbaminsäureanhydrid. Die Reaktion verlief aber nicht glatt; denn aus 15 g Base wurden nur 4,6 Oxydationsprodukt erzielt. Es liess sich durch Erhitzen mit roher Salzsäure im Einschlussrohr auf 230° spalten, wobei sich Methyltaurin bildete.

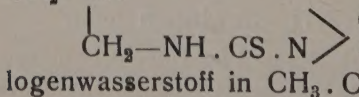


Zur Entscheidung der Frage, welche von den beiden Formeln:

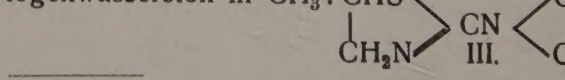


zutrifft, wurde folgender Doppelversuch angestellt:

Aus Allyl-Senföl und Methylanilin wurde der bisubstituierte Harnstoff:



dargestellt und durch Halogenwasserstoff in



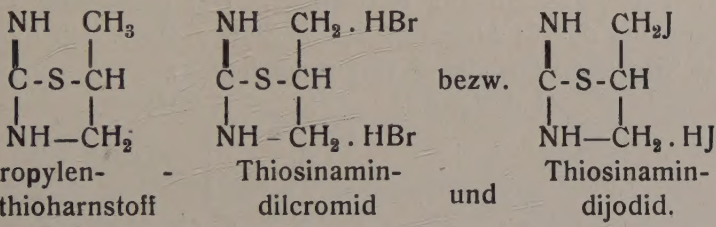
umge-

6) Ber. 22,2991 [1889].
7) Anm. 84,348.
8) Monatshefte 4,134.

gelagert. Durch Methylierung des n-Phenylpropylen-pseudo-thioharnstoffs musste nun, falls obige Formel I für ihn zutrifft, notwendig eine der Formel III identische Verbindung entstehen. Dies traf zu. Ferner musste durch Oxydation der methylierten Base und Spaltung des Oxydationsproduktes, wenn die Formel III zutreffend war, ß-Methyltaurin neben Kohlensäure und Methylanilin entstehen, was tatsächlich der Fall war.

Prager hat nach gleichem Verfahren noch den s-Allyl-o-Tolylthioharnstoff und daraus n-o-Propylen-thioharnstoff, sowie den s-Allyl-a-Naphthylthioharnstoff und daraus den n-a-Naphylpropylen-pseudo-thioharnstoff dargestellt.

Ueber Thioharnstoffe und Pseudothioharnstoffe hat dann später auch Gadamer[9] eine grössere Arbeit veröffentlicht. Er will den exakten Beweis geliefert haben, dass den Halogenadditionsprodukten des Thiosinamins, wie Maly und Falke[10] sie gewonnen haben, dieselbe Struktur zukommt, wie dem ß-Methyl-äthylen-pseudo-thioharnstoff, dass dieselben also nur als die Monohalogensubstitutionsprodukte des Propylen-pseudo-thioharnstoffs Gabriels aufzufassen sind:



Propylen-thioharnstoff — Thiosinamin-dilcromid — und — Thiosinamin-dijodid.

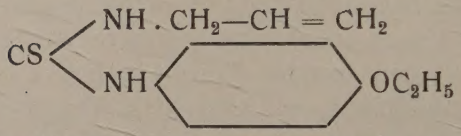
Im Folgenden sind die Ergebnisse meiner mit dem s-Allyl-p-Phenetolthiocarbamid und seinen Derivaten vorgenommenen Untersuchungen erläutert.

---

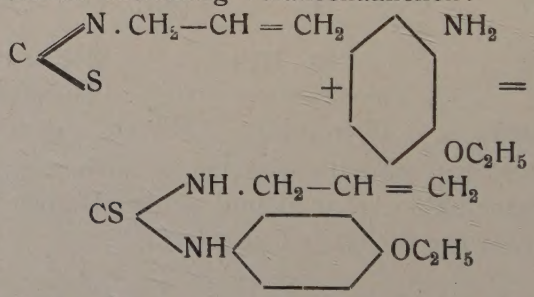
9) Archiv der Pharmacie 233,646 [1895] und 234,1 [1896].
10) Dissertation Marburg bei E. Schmidt.

Experimenteller Teil.

s-Allyl-p-Phenetolthiocarbamid.



Durch Vereinigung von Allyl-Senföl mit p-Phenetidin gelangt man zu einem neuen, in der Literatur bisher noch nicht beschriebenen Stoff, dem s-Allyl-p-Aethoxyphenyl-thioharnstoff. Man kann die Verbindung auch als s-Allyl-p-Phenetolthiocarbamid bezeichnen. Der chemische Vorgang bei der Bildung des neuen Stoffes lässt sich durch nachstehende Gleichung veranschaulichen:



Die Darstellung des Stoffes geschah auf folgende Weise: 20 Teile Allyl-Senföl werden in 40 Teilen Aethyl-Alcohol aufgenommen. Die alkoholische Senföllösung wird unter Umrühren mit 28 Teilen p-Phenetidin versetzt. Das Gemisch erwärmt sich stark, man tut daher gut, unter Abkühlung zu arbeiten. Zur Vollendung der Reaktion er-

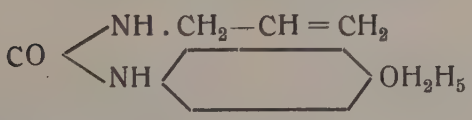
wärmt man das Gemisch noch eine bis zwei Stunden auf dem Sandbade am Rückflusskühler. Nach dem Erkalten der alkoholischen Lösung scheidet sich der neue Stoff als weisser Kristallbrei ab. Das Produkt wird durch mehrfaches Umkristallisieren aus heissem Wasser oder heissem verdünnten Alkohol von den ihm noch anhaftenden Senfölspuren befreit. Es kristallisiert in Form feiner rein weisser Nadeln. Sein Schmelzpunkt liegt bei 100,5° C. Der Stoff ist geruchlos, leicht löslich in heissem Alkohol, Aether, Essigäther, Benzol, Chloroform und organischen Säuren. Er löst sich schwer in heissem Wasser und Halogenwasserstoffsäuren und ist unlöslich in kaltem Wasser und Laugen.

Analyse.

I. 0,1448 g Substanz: 0,324 g CO_2; 0,0882 g H_2O.
II. 0,2500 g Substanz: 24,9 ccm N; b = 755 mm; t = 12,5°.
III. 0,1529 g Substanz: 0,1492 g $BaSO_4$.

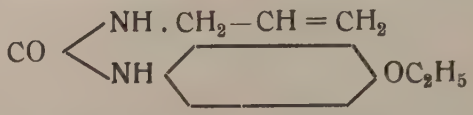
	Gefunden			Berechnet für
	I.	II.	III.	$C_{12}H_{16}N_2SO$
C	61,044 %			61,001 %
H	6,815 %			6,781 %
N		11,831 %		11,865 %
S			13,412 %	13,576 %

s-Allyl-p-Phenetolcarbamid.



Aus dem s-Allyl-p-Phenetolthiocarbamid liess sich das Schwefelatom entfernen und an seine Stelle ein Sauerstoffatom einführen, indem man den Stoff mit Blei-, Silber- oder Quecksilberoxyd erwärmte. Im vorliegenden Falle wurden 5 g der in Alkohol gelösten Substanz längere Zeit mit 20 g gelbem Quecksilberoxyd am Rückflusskühler erhitzt. Da infolge der Unlöslichkeit des Quecksilberoxyds

nur eine Oberflächenwirkung möglich ist, ist es notwendig, einen grossen Ueberschuss an Quecksilberoxyd anzuwenden (das Vierfache der Menge, die der Theorie nach genügen müsste). Das entstandene s-Allyl-p-Phenetolcarbamid



kristallisierte aus dem alkoholischen Filtrat in Form feiner weisser Nadeln aus. Es wurde durch mehrfaches Umkristallisieren aus verdünntem Alkohol gereinigt. Eine Probe des neuen Stoffes wurde mit chlorsaurem Kali und Soda zusammengeschmolzen und die Schmelze auf Schwefelsäure untersucht. Nach Verwendung von Quecksilberoxyd in der angegebenen Menge trat eine Reaktion nicht mehr ein, während sich nach dem Entschwefeln durch geringere Mengen Quecksilberoxyd noch eine Trübung bezw. ein Niederschlag von Baryumsulfat zeigte. Das s-Allyl-p-Phenetolcarbamid verhält sich hinsichtlich seiner Löslichkeit wie das s-Allyl-p-Phenetolthiocarbamid. Es ist leicht löslich in heissem Alkohol, Aether, Essigäther, Benzol, Chloroform und organischen Säuren, löst sich schwer in heissem Wasser und Halogenwasserstoffsäuren und ist unlöslich in kaltem Wasser und Laugen. Sein Schmelzpunkt liegt bei 153° C.

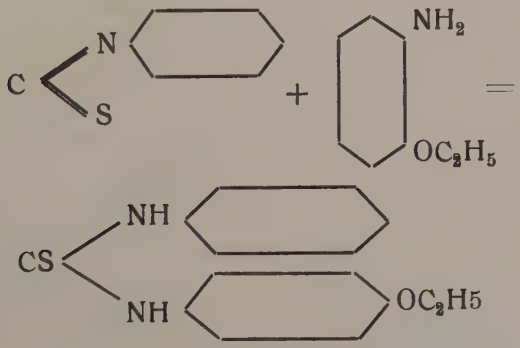
Analyse.

I. 0,1638 g Substanz: 0,393 g CO_2; 0,1062 g H_2O.
II. 0,2370 g Substanz: 25,4 ccm N; b = 758 mm, t = 14°.

	Gefunden		Berechnet für
	I.	II.	$C_{12}H_{16}N_2O_2$
C	65,462 %		65,454 %
H	7,247 %		7,276 %
N		12,714 %	12,731 %

s-Phenyl-p-Phenetolthiocarbamid.

In derselben Weise wie das Allyl-Senföl reagiert auch das Phenyl-Senföl auf p-Phenetidin. Man gelangt durch Behandeln von p-Phenetidin mit Phenyl-Senföl zum s-Phenyl-p-Phenetolthiocarbamid. Um den Stoff darzustellen, erhitzt man äquivalente Mengen von Phenyl-Senföl und p-Phenetidin in alkoholischer Lösung längere Zeit am Rückflusskühler auf Siedetemperatur. Nach dem Erkalten des Reaktionsgemisches scheidet sich der neue Stoff in Form feiner weisser Kristallnadeln ab. Er wird durch Umkristallisieren aus heissem verdünnten Alkohol gereinigt. Die Reaktion vollzieht sich nach folgender Gleichung:



Der Schmelzpunkt des s-Phenyl-p-Phenetolthiocarbamids liegt bei 129° C. Die Verbindung ist unlöslich in kaltem Wasser und Laugen, sie löst sich schwer in heissem Wasser und Halogenwasserstoffsäuren und ist leicht löslich in heissem Alkohol, Aether, Essigäther, Benzol, Chloroform und organischen Säuren. Im Gegensatz zu der Allyl-Thio-Verbindung wird der Stoff durch den Sauerstoff der Luft ziemlich leicht angegriffen. Der anfangs rein weisse Stoff nimmt infolge der Oxydation durch Luftsauerstoff bald eine schmutzig violette Färbung an.

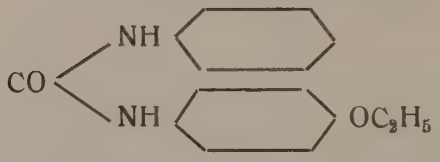
Analyse.

I. 0,1866 g Substanz: 3,4536 g CO_2; 0,0996 g H_2O.
II. 0,192 g Substanz: 16,4 ccm N; b = 762 mm; t = 15°.
III. 0,2437 g Substanz: 0,2081 g $BaSO_4$.

	Gefunden			Berechnet für
	I.	II.	III.	$C_{15}H_{16}N_2SO$
C	66,054 %			66,134 %
H	5,973 %			5,923 %
N		10,151 %		10,292 %
S			11,728 %	11,774 %

---

s-Phenyl-p-Phenetolcarbamid.



In dem Phenyl-p-Phenetolthiocarbamid lässt sich das Schwefelatom in derselben Weise gegen Sauerstoff auswechseln, wie in dem Allylthioharnstoff.

Auch hier hat man die vierfache Menge des theoretischen Wertes an Quecksilberoxyd anzuwenden, um den Schwefel des s-Phenyl-p-Phenetolthiocarbamids restlos durch Sauerstoff zu ersetzen. Der Schmelzpunkt des entstandenen s-Phenyl-p-Phenetolcarbamids liegt bei 161—162° C. Es kristallisierte aus der alkoholischen Lösung, in weissen nadelförmigen Kristallen aus, die durch mehrfaches Umkristallisieren aus verdünntem Alkohol gereinigt wurden. Die Ausbeute betrug 90 % des Ausgangsmaterials. Unter dem Einfluss des Luftsauerstoffs nimmt es sehr bald ebenso, wie die Thioverbindung, eine violette Färbung an. Der Stoff löst sich leicht in heissem Alkohol, Aether, Essigäther, Benzol, Chloroform und organischen Säuren, schwer

in heissem Wasser und Halogenwasserstoffsäuren und ist unlöslich in kaltem Wasser und Laugen.

Analyse.

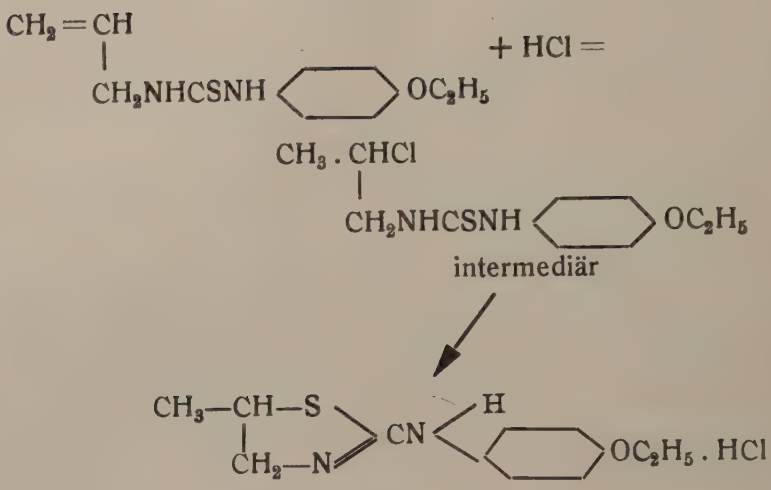
I. 0,2388 g Substanz: 0,6148 g CO_2; 0,1308 g H_2O.
II. 0,2148 g Substanz: 19,8 ccm N; b = 761 mm, t = 16 °.

	Gefunden		Berechnet für
	I.	II.	$C_{15}H_{16}N_2O_2$
C	70,237 %		70,280 %
H	6,129 %		6,294 %
N		10,902 %	10,936 %

Zu den Umlagerungsversuchen der vorstehend beschriebenen Thioharnstoffe wurde das s-Allyl-p-Phenetolthiocarbamid herangezogen und weiterhin experimentell geprüft, wie sich dieser Thioharnstoff gegenüber der Einwirkung von Salpetersäure verhielt, und ob ein eventuell zu erhaltendes Nitroprodukt gleichfalls einer Umlagerung fähig wäre.

Umlagerung des s-Allyl-p-Phenetolthiocarbamids.

Es wurden 10 g des s-Allyl-p-Phenetolthiocarbamids in einer Druckflasche zwei Stunden lang mit 20 ccm roher Salzsäure auf 100 ° C. erhitzt. Die entstandene Lösung engte man auf dem Wasserbade ein und übersättigte mit Ammoniak. Es schied sich ein schmutzig-weisser Stoff ab, der nach dem Umkristallisieren aus Methylalkohol reinweiss erhalten wurde. Er kristallisiert in Form von Nadeln. Sein Schmelzpunkt liegt bei 106 ° C. Durch Behandeln des s-Allyl-p-Phenetolthiocarbamids mit Salzsäure unter Druck hat sich ein neuer Stoff gebildet, der n-Aethoxyphenylpropylen-pseudo-thioharnstoff. Bei der Bildung dieser Base aus dem s-Allyl-p-Phenetolthiocarbamid vollziehen sich die Reaktionen im Sinne folgender Gleichung:



Analyse.

I. 0,1531 g Substanz: 0,3414 CO_2; 0,0932 H_2O.
II. 0,1528 g Substanz: 15,4 ccm N; b = 759 mm; t = 18°.
III. 0,1646 g Substanz: 0,1611 $BaSO_4$.

	Gefunden			Berechnet für
	I.	II.	III.	$C_{12}H_{16}N_2SO$
C	60,833 %			61,001 %
H	6,812 %			6,781 %
N		11,807 %		11,865 %
S			13,443 %	13,576 %

Der neue Stoff hat ausgesprochen basischen Charakter. Während in einer alkoholischen Lösung des Ausgangsmaterials mit Pikrinsäurelösung auch nach dem Einengen der Lösung die Abscheidung eines Salzes nicht erzielt werden konnte, schied sich nach dem Versetzen der alkoholischen Lösung des umgelagerten Harnstoffs sofort ein schwer lösliches Pikrat ab: $C_{12}H_{16}N_2SOC_6H_2(NO_2)_3OH$. Der Schmelzpunkt des Pikrats liegt bei 208—209 ° C.

Analyse.

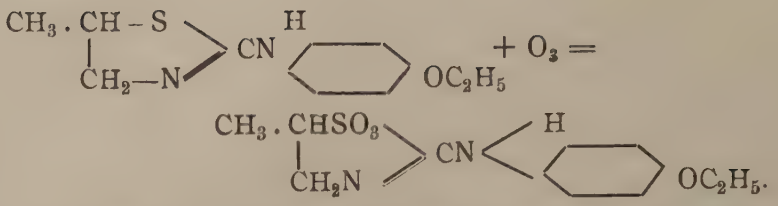
I. 0,1642 g Substanz: 0,2766 g CO_2; 0,0599 g H_2O.
II. 0,1782 g Substanz: 20,0 ccm N; b = 764 mm; t = 15°.
III. 0,1460 g Substanz: 0,0728 $BaSO_4$.

	Gefunden			Berechnet für
	I.	II.	III.	$C_{18}H_{19}N_5SO_8$
C	46,371 %			46,436 %
H	4,08 %			4,124 %
N		15,082 %		15,053 %
S			6,848 %	6,889 %

Der umgelagerte Harnstoff unterscheidet sich weiterhin dadurch von dem s-Allyl-p-Phenetolthiocarbamid, dass er leichter löslich ist in heissem Wasser und Halogenwasserstoffsäuren. Er löst sich schwer in kaltem Wasser, leicht dagegen in Alkohol, Aether, Essigäther, Benzol, Chloroform und organischen Säuren.

Oxydation des n-p-Phenetolpropylen-pseudo-thioharnstoffs.

Mit den n-p-Phenetolpropylen-pseudo-thioharnstoff wurde ein Oxydationsversuch in analoger Weise unternommen, wie Prager ihn bei seinen Arbeiten mit aromatischen Thioharnstoffen angestellt hat. 5 g des Stoffes wurden in 500 g eines aus gleichen Teilen roher Salzsäure und Wasser hergestellten Gemisches gelöst und unter gelindem Erwärmen mit einer äquivalenten Menge chlorsaurem Kali versetzt. Das Oxydationsprodukt scheidet sich nach längerem Stehen in Form von Kristallnadeln ab, die durch Umkristallisieren aus Alkohol reinweiss erhalten wurden. Der Schmelzpunkt des oxydierten Harnstoffs liegt bei 174—175° C Der chemische Vorgang lässt sich durch folgende Gleichung veranschaulichen:



Es ist also ein n-p-Phenetol-ß-methyl-taurocarbaminsäure-anhydrid entstanden.

Analyse.

I. 0,1842 g Substanz: 0,3422 g CO_2; 0,0921 g H_2O.
II. 0,2488 g Substanz: 21,2 ccm N; b = 761 mm; t = 21,5°
III. 0,1532 g Substanz: 0,1252 g $BaSO_4$.

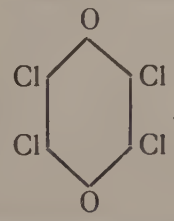
	Gefunden			Berechnet für
	I.	II.	III.	$C_{12}H_{16}N_2SO_4$
C	50,681 %			50,698 %
H	5,595 %			5,635 %
N		9,888 %		9,861 %
C			11,224 %	11,283 %

Die Oxydation des Pseudothioharnstoffs mittels chlorsauren Salzes und Salzsäure zu einem Methyltaurokarbaminsäurederivat verläuft indes keineswegs glatt. Schon Prager*) hat bei seinen analogen Versuchen über schlechte Ausbeuten bei dieser Reaktion geklagt. Auch in dem vorliegenden Falle wurden aus 10 g Base nur 3 g Oxydationsprodukt erhalten. Man kann also wohl mit Fug und Recht behaupten, dass die Oxydation zum Methyltaurokarbaminsäure-Derivat die Erhaltung des Pseudo-Thioharnstoffgerüstes nur zu einem bescheidenen Teil zulässt, und dass in grösseren Mengen Nebenprodukte entstehen. Ihre Struktur festzustellen, liess ich mir mit Erfolg angelegen sein.

Löste man den gesamten aus dem Oxydationsgemisch abgeschiedenen Niederschlag in heissem Alkohol auf, so

*) Ber. 22,2991 [1889].

bemerkte man, dass sich beim Kälterwerden des Alkohols sofort ein in glänzenden gelblichen Blättchen kristallisierender Stoff abschied. Dieser wurde abfiltriert und für sich untersucht. Es waren gelbliche monokline Kristalle, die bei 271 ° sublinierten, ohne vorher zu schmelzen. In Wasser und kaltem Alkohol war der Stoff unlöslich. Etwas leichter löste er sich in heissem Alkohol, ziemlich leicht in Benzol. Da die Substanz bei Verwendung von äquivalenten Mengen chlorsaurem Kali und bei gelinder Wärme nur in sehr geringen Mengen auftrat, wurde versucht, die Bedingungen festzustellen, unter denen er in greifbaren Mengen gebildet wurde. Man unterwarf daher den n-p-Phenetolpropylen-pseudo-thioharnstoff bei 60 bis 70 ° C unter Verwendung von doppelten Mengen chlorsauren Kalis einem Oxydationsversuch. Unter diesen Bedingungen bildeten sich neben geringen Spuren n-p-Phenetol-ß-methyltaurocarbaminsäureanhydrid greifbare Mengen des beobachteten Stoffes, der nun nach mehrfachem Umkristallisieren einer Elementaranalyse unterworfen werden konnte. Die Vorproben zeigten, dass der Stoff weder Stickstoff noch Schwefel enthielt, dagegen reichliche Mengen Chlor. Der Stoff zeigte die Eigenschaften und die Zusammensetzung eines in der Literatur schon bekannten Stoffes, nämlich

des Tetrachlorchinons  . Es bildet sich bei

der Oxydation des Ausgangsproduktes aus der Aethoxyphenyl-Gruppe desselben. Verschiedene Versuche, die sich nebenher noch bildenden teerartigen Produkte näher festzulegen, blieben erfolglos.

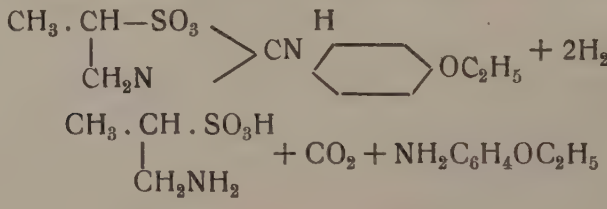
Analyse.

I. 0,1912 g Substanz: 0,2054 g CO_2; — H_2O.
II. 0,1302 g Substanz: 0,3028 g Ag Cl.

	Gefunden		Berechnet für
	I.	II.	$C_6Cl_4O_2$
C	29,307 %		29,296 %
Cl		57,534 %	57,686 %

Unterwirft man das n-Aethoxyphenyl-ß-Methyltaurocarbaminsäureanhydrid einem Spaltungsversuch mit roher Salzsäure, so gelangt man zum ß-Methyltaurin. Den Versuch führte ich in folgender Weise aus:

5 g des Stoffes wurden mit 25 ccm roher Salzsäure im Einschlussrohr fünf Stunden lang auf 230° C erhitzt. Beim Oeffnen des Rohres bemerkte man das Entweichen von Kohlensäure. Nach dem Auskochen des schwarzen Abdampfrückstandes mit absolutem Alkohol blieb ein weisser, in rhombischen Täfelchen kristallisierender Stoff zurück, der sich in Wasser leicht löste, dagegen in Alkohol und Aether völlig unlöslich war: ß-Methyltaurin. Die Spaltung vollzieht sich im Sinne folgender Gleichung:



Analyse.

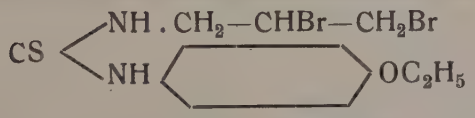
I. 0,1511 g Substanz: 0,1432 g CO_2; 0,0881 g H_2O.
II. 0,1746 g Substanz: 14,9 ccm N; b = 762 mm; t = 19°.
III. 0,1922 g Substanz: 0,3206 g $BaSO_4$.

	Gefunden			Berechnet für
	I.	II.	III.	$C_3H_9NSO_3$
C	25,873 %			25,899 %
H	6,525 %			6,524 %
N		10,003 %		10,075 %
S			22,909 %	23,055 %

Nachdem es Gabriel gelungen ist, nicht nur den Allylthioharnstoff, sondern auch den Allylharnstoff zu einer isomeren Base umzulagern, war es von besonderem Interesse, zu erfahren, ob auch der äthoxylierte Allylphenylharnstoff einer derartigen Umlagerung fähig wäre. Es wurde daher mit dem s-Allyl-p-Phenetolcarbamid ein analoger Versuch vorgenommen.

10 g des Harnstoffs wurden mit 20 ccm rauchender, roher Salzsäure zwei Stunden lang in einer Druckflasche im Wasserbade auf 100° erhitzt. Hiernach wurde das Gemisch bis zur Sirupkonsistenz eingeengt und mit Ammoniak übersättigt. Der sich abscheidende Stoff wurde nach dem Umkristallisieren näher untersucht. Hierbei stellte sich heraus, dass eine Umlagerung zu einer isomeren Base nicht erfolgt war. Es liess sich von dem Stoff ein Pikrat nicht gewinnen. Der Schmelzpunkt des s-Allyl-p-Phenetolcarbamids hatte sich ebenfalls nicht verändert. Es wurde nun der gleiche Versuch noch einmal angestellt, wobei das Erhitzen in der Druckflasche auf 100° über 5 Stunden ausgedehnt wurde. Auch dieser Versuch zeitigte das gleiche negative Ergebnis.

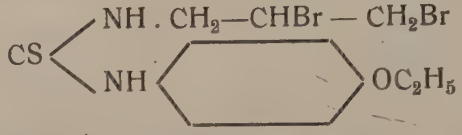
s-Allyl-p-Phenetolthiocarbamiddibromid.



Sowohl aus dem s-Allyl-p-Phenetolthiocarbamid, wie aus dem s-Allyl-p-Phenetolcarbamid liessen sich ohne Schwierigkeiten die Dibromide gewinnen.

Man gab zu einer Lösung von Allyl-p-Phenetolthiocarbamid in Chloroform mit dem gleichen Volum Chloroform verdünntes Brom bis zur bleibenden Gelbfärbung. Darauf liess man das überschüssige Brom mit dem Chloroform bei gewöhnlicher Temperatur verdunsten. Aus der Lösung schieden sich weisse, quadratische Kristalle ab.

Die neue Bromverbindung löst sich leichter in Wasser, als das Allyl-p-Phenetolthiocarbamid, verhält sich aber sonst Lösungsmitteln gegenüber wie das Ausgangsmaterial. Der Schmelzpunkt des entstandenen s-Allyl-p-Phenetolthiocarbamiddibromids



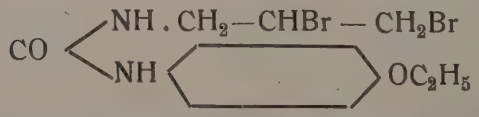
liegt bei 180° C. Die Ausbeute betrug 95 % des Ausgangsmaterials.

Analyse.

I. 0,1546 g Substanz: 0,2048 g CO_2; 0,0561 g H_2O.
II. 0,1483 g Substanz: 9,00 ccm N; b = 761 mm; t = 15°.
III. 0,,1846 g Substanz: 0,1078 g $BaSO_4$.
IV. 0 1986 g Substanz: 0,1874 g Ag Br.

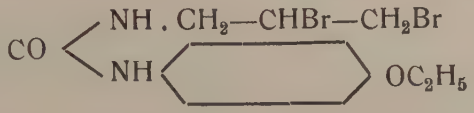
	Gefunden				Berechnet für
	I.	II.	III.	IV.	$C_{12}H_{16}N_2SOBr_2$
C	36,139 %				36,368 %
H	4,060 %				4,072 %
N		7,202 %			7,074 %
S			8,02 %		8,094 %
Br				40,156 %	40,354 %

s-Allyl-p-Phenetolcarbamiddibromid.



Der Versuch wurde in derselben Weise mit dem entschwefelten Stoff, dem s-Allyl-p-Phenetolcarbamid angestellt. Auch hier gelangt man zu dem Dibromid des Aus-

gangsmaterials. Auch hier betrug die Ausbeute 95 %. Nach dem Verdunsten des überschüssigen Broms wurde das Allyl-p-Phenetolcarbamiddibromid durch Umkristallisieren aus heissem Wasser gereinigt. Der Stoff löst sich schwer in kaltem, dagegen ziemlich leicht in heissem Wasser. Leicht löslich ist es ferner in Alkohol, Aether, Essigäther, Benzol und Chloroform. Sein Schmelzpunkt liegt bei 182—183 ° C. Die Konstitution des Stoffes ist:



Analyse.

I. 0,1266 g Substanz: 0,1754 CO_2; 0,0472 H_2O.
II. 0,1602 g Substanz: 10,10 ccm N; b = 769 mm; t = 16°.
III. 0,1910 g Substanz: 0,1895 g Ag Br.

	Gefunden			Berechnet für
	I.	II.	III.	$C_{12}H_{16}N_2O_2Br_2$
C	37,796 %			37,905 %
H	4,168 %			4,244 %
N		7,535 %		7,373 %
Br			24,224 %	42,057 %

Von besonderem Interesse schien die Feststellung zu sein, ob das s-Allyl-p-Phenetolthiocarbamid sich nitrieren lassen würde, oder ob vielmehr sterische Hinderungsgründe hier erwartet werden konnten. Letztere traten tatsächlich in die Erscheinung. Keiner der zahlreichen Nitrierversuche führte zu dem gewünschten Erfolge. Es wurden folgende Versuche ausgeführt:

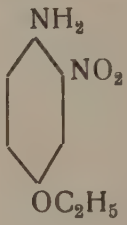
1. Der in Eisessig gelöste Stoff wurde zunächst im Kältegemisch, dann bei gewöhnlicher Temperatur und schliesslich unter gelindem Erwärmen mit einem Gemisch von 25 prozentiger Salpetersäure und Eisessig zu nitrieren versucht. Beim Arbeiten im Kältegemisch und bei gewöhnlicher Temperatur trat gar keine Reaktion ein, beim Erwärmen wurde die Verbindung zerstört.

2. Der Stoff wurde zunächst bei gewöhnlicher Temperatur, dann bei 15 ° C in konzentrierter Schwefelsäure gelöst und mit einem Nitriergemisch aus 25 prozentiger Salpetersäure und Schwefelsäure versetzt. Eine Reaktion konnte nicht erzielt werden.

3. Ein Versuch, den in Chloroform gelösten Körper mit rauchender Salpetersäure zu nitrieren, verlief ebenso ergebnislos.

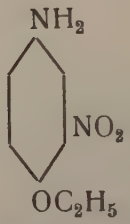
4. Schliesslich wurde der Stoff in Eisessig gelöst und ein Nitrierversuch mit Amylnitrit angestellt. Auch dieser Versuch konnte den gewünschten Erfolg nicht zeitigen.

Hiernach versuchte man, von dem nitrierten p-Phenetidin und zwar dem Ortho-Nitrophenetidin



,

wie dem Meta-Nitrophenetidiu



auszugehen, um auf diese Weise durch Vereinigung dieser Produkte mit dem Senföl zu Nitroderivaten zu gelangen.

Von den beiden Nitrophenetidinen wurde die Orthoverbindung nach den Angaben von Autenrieth und Hinsberg[11] dargestellt. Man gewinnt das Ortho-Nitrophenetidin nach diesem Verfahren aus dem p-Acetphenetidin, indem man dieses zunächst mit verdünnter Salpetersäure nitriert. Das entstandene Ortho-Nitrophenacetin wird an der Saugpumpe abgesogen und darauf bei einer Temperatur von 40—50 ° C mit Kalilauge umgesetzt. Das frei-

11) Archiv der Pharmazie 229, S. 461.

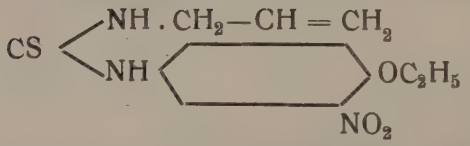
werdende Ortho-Nitrophenetidin kristallisiert in Form rotbrauner Nadeln vom Schmelzpunkt 113 °.

Das Meta-Nitrophenetidin lässt sich nach der Vorschrift des **D. R. P. 101 778 (Höchster Farbenfabriken)** sowohl aus dem Phenacetin, wie aus dem p-Phenetidin gewinnen. Seine Darstellung ist mit grösseren Schwierigkeiten verknüpft. Sie misslingt stets, wenn nicht bei sehr niedrigen Temperaturen gearbeitet wird. Die Darstellung aus p-Phenetidin geschieht in der Weise, dass man 1 Teil p-Phenetidin unter Abkühlung durch ein Kältegemisch in 5 Teilen konzentrierter Schwefelsäure löst. Man hat hierbei sorgfältig darauf zu achten, dass die Temperatur 0 ° C niemals übersteigt, da andernfalls eine Sulfonisierung der Base stattfindet. Nach völliger Lösung des p-Phenetidins nimmt man das Nitrieren vor mit molekularen Mengen 38 prozentiger Salpetersäure, die in gleichen Gewichtsteilen konzentrierter Schwefelsäure aufgenommen wurden. Die Temperatur darf auch beim Nitrieren nicht über 0 ° C hinausgehen. Nach beendeter Reaktion giesst man das Reaktionsgemisch auf Eis aus. Das sich ausscheidende Meta-Nitrophenetidinsulfat wird an der Saugpumpe abgesogen und gut ausgewaschen. Aus dem Meta-Nitrophenetidinsulfat wird das Meta-Nitrophenetidin durch Natriumkarbonatlösung in Freiheit gesetzt. Es wird durch Umkristallisieren aus verdünntem Alkohol gereinigt. Es kristallisiert in gelblichen Nadeln vom Schmelzpunkt 170 °. Die Darstellung desselben Stoffes aus dem Phenacetin geschieht in der Weise, dass man 18 Teile Phenacetin in 80 Teilen konzentrierter Schwefelsäure löst und mit einem Gemisch von 12 Teilen 45 prozentiger Salpetersäure und 12 Teilen konzentrierter Schwefelsäure nitriert. Auch hierbei ist auf niedrige Temperatur zu achten, sie darf 5 ° C nie überschreiten. Man giesst dann das entstandene Meta-Nitrophenacetin auf Eis aus, löst den ausgeschiedenen Stoff in verdünnter Schwefelsäure und erhitzt die Lösung einige Stunden auf dem Wasserbade auf 80 bis 90 ° C. Nach dem Erkalten setzt man das entstandene Meta-Nitrophenetidinsulfat mit Alkali um. Die freie Base wird aus Alkohol umkristallisiert.

Auf das in der angegebenen Weise dargestellte Ortho-Nitrophenetidin liess man in alkoholischer Lösung Senföl einwirken. Die beiden Stoffe reagierten jedoch nicht auf einander. Auch ein mehrstündiges Erwärmen der Lösung am Rückflusskühler löste keine Reaktion aus. Ebenso konnte durch einen längeren Schüttelversuch eine Vereinigung der beiden Stoffe nicht erzielt werden. Es wurde daher noch ein Versuch unternommen, indem 5 g Allyl-Senföl mit einer äquivalenten Menge Ortho-Nitrophenetidin fünf Stunden lang im Einschlussrohr auf 150 ° C. erhitzt wurden. Eine Untersuchung des Gemisches nach dem Erkalten zeigte jedoch, dass auch hier keine Reaktion stattgefunden hatte.

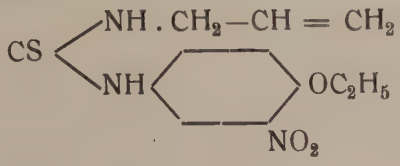
---

s-Allyl-m-Nitro-p-Phenetolthiocarbamid.



Ganz anders verhielt sich das nach dem beschriebenen Patentverfahren dargestellte Meta-Nitrophenetidin: Es wurden 5 g Meta-Nitrophenetidin in 10 g Alkohol gelöst, und die Lösung mit 9 g Allyl-Senföl versetzt. Hierbei trat bereits nach wenigen Minuten eine Reaktion ein. Der neue Stoff kristallisierte aus der Lösung in Form schöner, rein gelb gefärbter, rhombischer Kristalle aus. Er wurde durch Umkristallisieren aus Alkohol gereinigt. Die Ausbeute betrug 90 % des Ausgangsmaterials. Das entstandene Allyl-Nitrophenetolthiocarbamid ist unlöslich in kaltem Wasser und Laugen, es löst sich schwer in heissem Wasser und Halogenwasserstoffsäuren, leicht dagegen in der Wärme in Alkohol, Aether, Essigäther, Benzol, Chloroform und organischen Säuren. Sein Schmelzpunkt liegt bei 123 °.

Die Konstitution des Stoffes ist folgende:



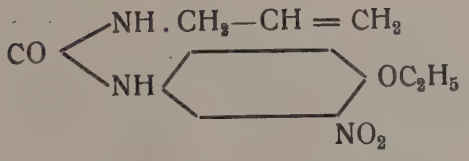
Analyse.

I. 0,1700 g Substanz: 0,3185 g CO_2; 0,0796 g H_2O.
II. 0,1310 g Substanz: 16,8 ccm N; b = 758 mm, t = 21°.
III. 0,1917 g Substanz: 0,1583 g $BaSO_4$.

	Gefunden			Berechnet für
	I.	II.	III	$C_{12}H_{15}N_3SO_3$
C	51,08 %			51,225 %
H	5,2396 %			5,339 %
N		14,851 %		12,731 %
S			11,341 %	11,40 %

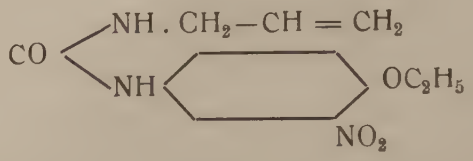
---

s-Allyl-m-Nitro-p-Phenetolcarbamid.



Ebenso wie im s-Allyl-p-Phenetolthiocarbamid liess sich auch im s-Allyl-m-Nitro-p-Phenetolthiocarbamid das Schwefelatom gegen Sauerstoff auswechseln. Die Ver-

bindung wurde durch Behandeln mit gelbem Quecksilberoxyd in s-Allyl-m-Nitro-p-Phenetolcarbamid übergeführt:



Der Schmelzpunkt des neuen Stoffes liegt bei 126° C. Hinsichtlich seiner Löslichkeit verhält er sich wie das Thioprodukt. Er löst sich leicht in heissem Alkohol, Aether, Essigäther, Benzol, Chloroform und organischen Säuren, schwer in heissem Wasser und Halogenwasserstoffsäuren und ist unlöslich in kaltem Wasser und Laugen.

Analyse.

I. 0,1582 g Substanz: 0,3154 g CO_2; 0,0815 g H_2O.
II. 0,1524 g Substanz: 21,1 ccm N; b = 758 mm: t — 17°.

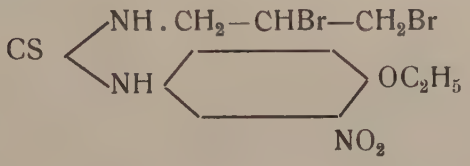
	Gefunden		Berechnet für
	I.	II.	$H_{12}H_{15}N_3O_4$
C	54,389 %		54,34 %
H	5,764 %		5,666 %
N		16,04 %	15,854 %

Mit dem s-Allyl-m-Nitro-p-Phenetolthiocarbamid wurde in derselben Weise ein Umlagerungsversuch unternommen, wie beim s-Allyl-p-Phenetolthiocarbamid: 5 g des Stoffes wurden in einer Druckflasche zwei Stunden lang mit 10 ccm roher Salzsäure auf 100° erhitzt. Die entstandene Lösung wurde auf dem Wasserbade eingeengt und mit Ammoniak übersättigt. Eine Untersuchung des sich abscheidenden Stoffes zeigte jedoch, dass hier eine Umlagerung nicht stattgefunden hatte. Auch ein fünfstündiges

Erhitzen des Stoffes unter Druck mit Salzsäure konnte den gewünschten Erfolg nicht zeitigen.

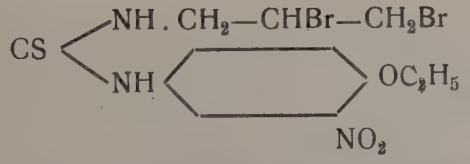
---

s-Allyl-m-Nitro-p-Phenetolthiocarbamiddibromid.



Aus dem s-Allyl-m-Nitro-p-Phenetolthiocarbamid liess sich ohne Schwierigkeit ein Dibromid gewinnen. Die Bromierung des Stoffes wurde in derselben Weise bewirkt, wie die des s-Allyl-p-Phenetolthiocarbamids.

Man gab zu einer Lösung des Stoffes in Chloroform mit dem gleichen Volum Chloroform verdünntes Brom bis zur bleibenden Gelbfärbung. Das überschüssige Brom liess man mit dem Chloroform bei gewöhnlicher Temperatur verdunsten. Aus der Lösung schieden sich gelbliche quadratische Kristalle ab, die durch Umkristallisieren aus heissem Wasser gereinigt wurden. Das entstandene Dibromid löst sich leichter in heissem Wasser als das s-Allyl-p-Nitrophenetolthiocarbamid, verhält sich aber sonst Lösungsmitteln gegenüber wie das Ausgangsmaterial. Der Schmelzpunkt des s-Allyl-m-Nitro-p-Phenetolthiocarbamiddibromids



liegt bei 184° C. Die Ausbeute betrug 95 % des Ausgangsmaterials.

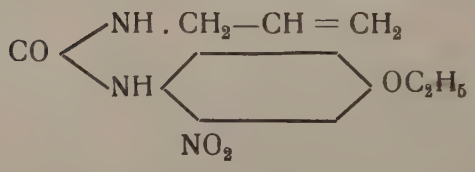
Analyse.

I. 0,1264 g Substanz: 0,1518 g CO_2; 0,0412 g H_2O.
II. 0,2966 g Substanz: 24,8 ccm N; b = 752 mm, t = 14°
III. 0,1458 g Substanz: 0,0769 $BaSO_4$.
IV. 0,1908 g Substanz: 0,1620 g AgBr.

	Gefunden				Berechnet für
	I.	II.	III.	IV.	$C_{12}H_{15}N_3O_3SBr_2$
C	32,763 %				32,658 %
H	3,647 %				3,553 %
N		9,555 %			9,528 %
S			7,244 %		7,268 %
Br				36,1 %	36,237 %

---

s-Allyl-o-Nitro-p-Phenetolcarbamid.



Im Gegensatz zu dem s-Allyl-p-Phenetolthiocarbamid liess sich das s-Allyl-p-Phenetolcarbamid leicht nitrieren: 5 g des Stoffes wurden in Eisessig gelöst und unter Umrühren mit einer äquivalenten Menge 25 prozentiger Salpetersäure in Essigsäure versetzt. Nach dem Ausgiessen auf Eis schied sich die Nitroverbindung in Form feiner grünlich-gelber Kristallnadeln ab. Der neue Stoff wurde durch Umkristallisieren aus verdünntem Alkohol rein erhalten. Die Ausbeute betrug 95 % des Ausgangsmaterials. Hinsichtlich seiner Löslichkeit verhielt sich der neue Stoff wie sein Ausgangsprodukt. Er löst sich leicht in heissem Alkohol, Aether, Essigäther, Benzol, Chloroform und or-

ganischen Säuren, schwer in heissem Wasser und Halogenwasserstoffsäuren und ist unlöslich in kaltem Wasser und Laugen. Sein Schmelzpunkt liegt bei 176 ° C.

Analyse.

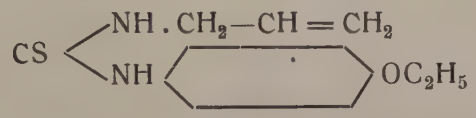
I. 0,1521 g Substanz: 0,3023 g CO_2; 0,0759 g H_2O.
II. 0,1884 g Substanz: 25,6 ccm N; b = 758 mm; t = 18 °.

Gefunden		Berechnet für
I.	II.	$C_{12}H_{15}N_3O_4$
C 54,220 %		54,34 %
H 5,584 %		5,666 %
	15,901 %	15,854 %

Ergebnisse der Arbeit.

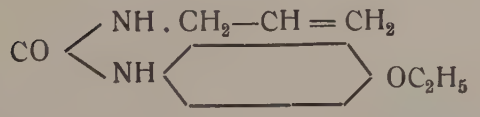
1. Es wurde eine grössere Anzahl neuer Verbindungen aus der Thioharnstoffreihe dargestellt und ihr Verhalten studiert.

s-Allyl-p-Phenetolthiocarbamid.



Schmelzpunkt 100,5° C.

s-Allyl-p-Phenetolcarbamid.



Schmelzpunkt 153° C.

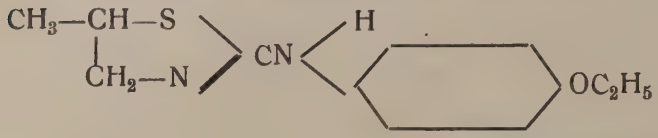
s-Phenyl-p-Phenetolthiocarbamid.

Schmelzpunkt 129° C.

s-Phenyl-p-Phenetolcarbamid.

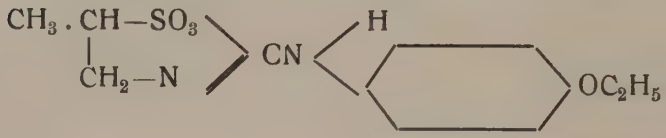
Schmelzpunkt 162° C.

n-Aethoxyhenylpropylen-pseudo-thioharnstoff.



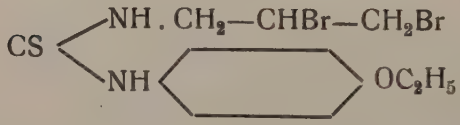
Schmelzpunkt 106° C.

n-p-Phenetol-ß-methyltaurocarbaminsäureanhydrid.



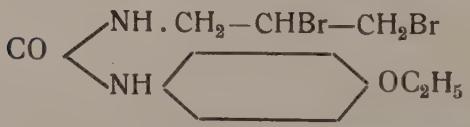
Schmelzpunkt 174—175° C.

s-Allyl-p-Phenetolthiocarbamiddibromid.



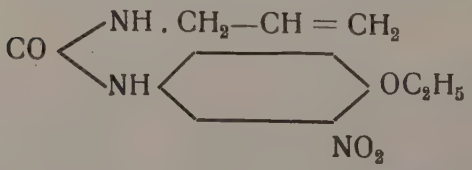
Schmelzpunkt 180° C.

s-Allyl-p-Phenetolcarbamiddibromid.



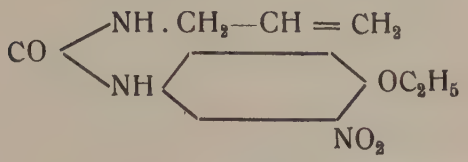
Schmelzpunkt 182—183° C.

s-Allyl-m-Nitro-p-Phenetolthiocarbamid.



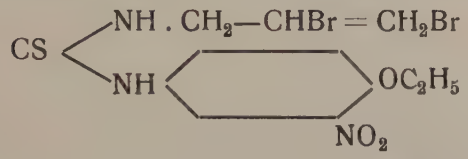
Schmelzpunkt 123° C.

s-Allyl-m-Nitro-p-Phenetolcarbamid.



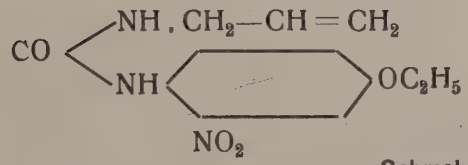
Schmelzpunkt 126° C.

s-Allyl-m-Nitro-p-Phenetolthiocarbamiddibromid.



Schmelzpunkt 184° C.

s-Allyl-o-Nitro-p-Phenetolcarbamid.



Schmelzpunkt 176° C.

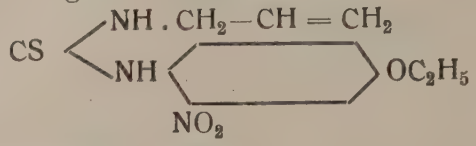
2. Von diesen Verbindungen unterliegen das s-Allyl-p-Phenetolthiocarbamid und das s-Allyl-p-Phenetolcarbamid zur Zeit einer pharmakologischen Prüfung.

3. Der äthoxylierte Allyl-Phenylthioharnstoff zeigte bei der Umlagerung und Oxydation das auch von Gabriel und Prager bei analogen Versuchen beobachtete Verhalten. Abweichend von den von Gabriel gemachten Beobachtungen liess sich der äthoxylierte Phenylharnstoff nicht umlagern.

4. Bei der Oxydation des umgelagerten Thioharnstoffs wurde der Reaktionsverlauf aufgeklärt durch Auffindung des Tetrachlorchimons.

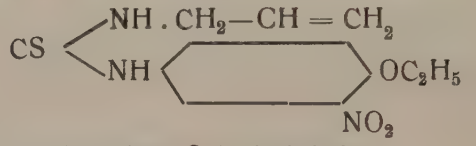
5. Die Bromierung der Thioharnstoffe und Harnstoffe verlief normal, hingegen zeigte sich bei der Nitrierung,

daß das Schwefelatom ein sterisches Hindernis bildete. Eine Verbindung der Konstitution



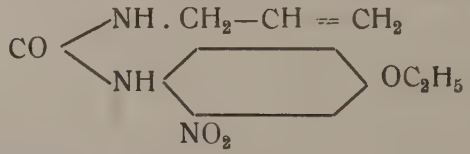
konnte nicht erhalten werden.

6. Die Verbindung eines m-Nitrophenetidins mit Senföl zu einem s-Allyl-Nitrophenetolthiocarbamid



vollzog sich indes ohne Schwierigkeit.

7. Das s-Allyl-p-Phenetolcarbamid liess sich hingegen gut intrieren. Dabei entstand ein Nitroderivat, das von dem durch Entschwefeln des Allyl-m-Nitro-p-Phenetolthiocarbamids erhaltenen verschieden war, und dessen Konstitution man demnach wohl durch den Ausdruck:



wiederzugeben berechtigt ist.

Lebenslauf

Ich, Friedrich Mehler, bin am 5. Dezember 1883 zu Hannover geboren, bin preussischer Staatsangehöriger und evangelischer Konfession.

Ich besuchte die gehobene Mittelschule zu Minden i. W. und die Gymnasien zu Marburg a. L. und Northeim i. H. Am 1. Oktober 1901 wandte ich mich dem Apothekerberufe zu. Vom W. S. 1905 06 bis W. S. 06/07 studierte ich in Göttingen Pharmazie. Am 10. März 1914 bestand ich nach privater Vorbereitung die Reifeprüfung am Realgymnasium zu Quakenbrück i. H. Seit dieser Zeit gehörte ich bis zu meiner Promotion der Universität Berlin an. Den Weltkrieg machte ich als Kriegsfreiwilliger mit.

Meine akademischen Lehrer waren:

In Göttingen: Berthold, Koch, Peter, Polstorf †, Riecke†, Wallach.

In Berlin: Hertwig, Stumpf, Thoms, Wichelhaus.

Allen diesen meinen hochverehrten Lehrern fühle ich mich zu grösstem Danke verpflichtet.

Die vorliegende Arbeit wurde im Pharmazeutischen Institut der Universität Berlin von Juli 1918 bis Oktober 1919 auf Anregung und unter Leitung von Herrn Geheimen Regierungsrat Prof. Dr. Thoms ausgeführt.

Es sei mir gestattet, auch an dieser Stelle Herrn Geheimrat Thoms sowohl für die mannigfache wissenschaftliche Anregung und Unterstützung, als auch für das mir stets bewiesene Wohlwollen meines bleibenden Dankes zu versichern.